

# Magnetic resonance imaging of carotid intraplaque hemorrhage and microvasculature

Citation for published version (APA):

Crombag, G. A. J. C. (2019). *Magnetic resonance imaging of carotid intraplaque hemorrhage and microvasculature*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Gildeprint en Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20191011gc>

## Document status and date:

Published: 01/01/2019

## DOI:

[10.26481/dis.20191011gc](https://doi.org/10.26481/dis.20191011gc)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## Samenvatting

Wanneer er zich een klonter bevindt in de arteriële bloedvoorziening naar het brein, zal dit resulteren in zuurstofgebrek, functieverlies en brein schade, een zogeheten ischemische beroerte. Beroerte is een wereldwijd probleem en staat op de tweede plek als oorzaak van overlijden.

Atherosclerose is een chronische ontsteking van de grote arteriën waarbij er verdikking van de vaatwand ontstaat wat uiteindelijk zal leiden tot de ontwikkeling van een plaque in de vaatwand die resulteert in vernauwing van het vat. Wanneer deze plaque scheurt komt het trombogene materiaal van de plaque in aanraking met het bloed en wordt er een klonter gevormd die obstructie veroorzaakt in een arterie naar het brein.

Operatieve behandeling van patiënten met een plaque in de arteria carotis is momenteel gebaseerd op de aanwezigheid van symptomen en de mate van vernauwing van het bloedvat. Grote studies hebben laten zien dat de patiënten met een vernauwingsgraad van >70% het meeste baat hebben bij een operatieve behandeling, terwijl in de groep patiënten met een vernauwingsgraad van 50-69% er veel meer patiënten geopereerd moeten worden om hetzelfde effect te bereiken als in de eerste groep. Een substantieel deel van de patiënten met deze milde/matige vernauwingsgraad (50-69%) die niet operatief worden behandeld, krijgt toch een nieuwe beroerte in de toekomst. Dit laat zien dat de vernauwingsgraad van het bloedvat geen goede marker is om patiënten te selecteren die in aanmerking komen voor operatieve behandeling. Onderzoek heeft ook aangetoond dat patiënten met een symptomatische plaque in de arteria carotis een hoger risico hebben op het krijgen van een nieuwe beroerte, vergeleken met patiënten met asymptomatische aderverkalking in de arteria carotis. Deze bevindingen hebben ertoe geleid dat het onderzoeksperspectief is verschoven naar het identificeren van andere karakteristieken van de aderverkalking dan de vernauwingsgraad.

Het in-vivo identificeren van patiënten met kenmerken van de aderverkalking die het risico op scheuren van de plaque vergroten, de zogenaamde kwetsbare plaque, is relatief recent geïntroduceerd in onderzoek. Het afbeelden van deze karakteristieken, zoals intraplaqué bloeding, grote lipiden-rijke necrotische kern en een dunne/geruptureerde fibreuze kap is mogelijk met MRI. Het voordeel van MRI is dat ook de plaques van patiënten met een lagere vernauwingsgraad (<70%) kunnen worden onderzocht in vergelijking met histologische studies die alleen plaques kunnen bekijken van patiënten waarbij er operatief is ingegrepen (>70%).

Intraplaque bloeding, aangetoond middels magnetische resonantie (MRI), is een bewezen voorspeller voor toekomstige beroertes, maar de onderliggende pathofysiologie wordt nog niet volledig begrepen. De focus van dit proefschrift ligt op het identificeren van verschillende factoren die bijdragen aan intraplaque bloeding en plaque destabilisatie in patiënten met een beroerte door gebruik te maken van MRI.

### **Wat is de relatie tussen plaque microvaatjes en intraplaque bloeding?**

De algemeen geaccepteerde theorie in de literatuur beschrijft lekkage van erythrocyten in het plaque weefsel vanuit lekke microvaatjes als belangrijke bijdragende factor in de ontwikkeling van intraplaque bloeding. Echter tonen de resultaten in hoofdstuk twee aan dat plaques met een intraplaque bloeding minder microvaatjes bevatten in vergelijking met plaques zonder intraplaque bloeding. Dit zou betekenen dat andere factoren, zoals fissuren of het scheuren van de fibreuze kap, van invloed zijn op het ontstaan van intraplaque bloeding. De verklaring voor het verlaagde aantal microvaatjes in de plaques waarin intraplaque bloeding aanwezig was, kan worden gevonden in het feit dat deze plaques een grote lipide rijke necrotische kern bevatten. Dit maakt dat er minder noodzaak is voor de ontwikkeling van microvaatjes in deze plaques.

### **Zijn er verschillen in plaque microvaatjes tussen de symptomatische en asymptomatische plaque?**

Zoals eerder aangegeven is atherosclerose een systemische aandoening, wat maakt dat de ontwikkeling van plaques niet alleen beperkt blijft tot de kant die symptomen zal veroorzaken. Wanneer we de symptomatische plaque vergelijken met de contralaterale asymptomatische plaque vinden we een aantal verschillen in plaque compositie (hoofdstuk drie). Om te beginnen hebben de symptomatische plaques een hogere prevalentie van intraplaque bloeding en lipiden-rijke necrotische kern, een teken van vergevorderde atherosclerotische laesies. Dit in vergelijking met de contralaterale asymptomatische plaques die juist een lagere vernauwingsgraad laten zien en een lagere prevalentie van intraplaque bloeding. We toonden een hoger aantal microvaatjes aan in de asymptomatische plaques, wat erop duidt dat de relatie tussen plaque microvaatjes en plaque destabilisatie complex is, net zoals aangetoond in hoofdstuk twee.

### **Is er meer intraplaque bloeding in the proximale regio van de plaque?**

Elke plaque kan worden opgedeeld in twee regio's; proximaal van het maximale punt van vernauwing en distaal van dit punt. Biomechanische krachten kunnen een rol spelen in de

ontwikkeling van intraplaque bloeding. Wandspanning (geïnduceerd door de bloeddruk) en wandschuifspanning (mechanische kracht uitgeoefend door het bloed op de binnenste vaatwand) zullen verschillen in de proximale en distale regio van de plaque. Het proximale deel van de plaque liet een hogere prevalentie zien van intraplaque bloeding en dunne/geruptureerde fibreuze kap, vergelijkbaar met eerdere histopathologische studies (hoofdstuk vier). Wandspanning zal het hoogste zijn in het proximale deel als gevolg van reflectie van de drukgolf van de arteriële bloeddruk. Met elke hartslag wordt de plaque vervormd als gevolg van de polsdruk (verschil tussen systolische en diastolische bloeddruk). Dit kan leiden tot het ontstaan van fissuren of ruptuur van de plaque. Eerdere studies hebben aangetoond dat polsdruk een belangrijke determinant is voor intraplaque bloeding en een voorspeller voor beroerte. De wandschuifspanning kan eveneens een rol spelen in de ontwikkeling van intraplaque bloeding aangezien verhoogde wandschuifspanning is geassocieerd met afbraak van elementen van de fibreuze kap.

### **Is er een associatie tussen trombine generatie of antiplaatjetherapie en de aanwezigheid van intraplaque bloeding?**

In hoofdstuk vijf beschrijven we de invloed van orale antiplaatjes therapie op intraplaque bloeding. Antiplaatjetherapie wordt standaard gegeven aan patiënten met een voorgeschiedenis van beroerte om secundaire beroerte of hartinfarct te voorkomen. Echter kent deze medicatie ook bloedingscomplicaties. Hierop hebben wij gekeken naar de aanwezigheid van intraplaque bloeding middels MRI, vlak na de beroerte en eveneens twee jaar later. Wij toonden een significante toename aan in de aanwezigheid van intraplaque bloeding in de groep patiënten die voor het index event nog geen antiplaatjetherapie gebruikten, terwijl de prevalentie van intraplaque bloeding al hoog was in de groep patiënten die wel al antiplaatjetherapie gebruikten voor het index event. Dit zou erop kunnen duiden dat het gebruik van antiplaatjetherapie de ontwikkeling van intraplaque bloeding kan stimuleren in een bepaalde groep patiënten.

Er kan mogelijk ook een effect zijn van stollingsenzymen op intraplaque bloeding. In hoofdstuk zes hebben we een mogelijke associatie onderzocht tussen de aanwezigheid van intraplaque bloeding en trombine generatie. Trombine is een essentieel enzym in de stollingscascade en converteert fibrine in fibrinogeen. Hoge waarden van trombine zijn geassocieerd met een verhoogde stollingsneiging, terwijl lage waarden juist gerelateerd zijn aan een bloedingsneiging.<sup>10,11</sup> Onze hypothese dat lage trombine waarden geassocieerd zou zijn met intraplaque bloeding is niet bewezen in hoofdstuk zes, aangezien wij geen associatie vonden tussen trombine generatie en intraplaque bloeding. Voor toekomstige studies is het wellicht interessant om naar de trombine waarden te kijken op plaque

niveau, aangezien onze metingen zijn verricht in het bloed van de patiënt.

## Discussie en conclusie

De verschillende hoofdstukken in dit proefschrift hebben bijgedragen tot een beter begrip van de verschillende factoren die een rol spelen in de ontwikkeling van intraplaque bloeding. Het merendeel van de eerder verrichte studies hebben lekke plaque microvaatjes aangewezen als belangrijke bijdragende factor in de ontwikkeling van intraplaque bloeding. De bevindingen in dit proefschrift laten echter zien dat andere factoren, zoals biomechanica en het gebruik van antiplaatjestherapie een belangrijke rol zouden kunnen spelen.

We hebben gebruik gemaakt van MRI, wat het mogelijk heeft gemaakt om niet alleen naar intraplaque bloeding te kijken, maar ook de lipiden-rijke necrotische kern en de dunne/geruptureerde fibreuze kap mee te nemen in ons onderzoek. Analyse van data verkregen middels MRI en de relatie met klinische events zal in de toekomst moeten uitwijzen of het gebruik van het afbeelden van de plaque met MRI kan worden geïmplementeerd in de dagelijkse klinische zorg. Toekomstige studies zullen niet alleen de focus moeten leggen op de plaque die symptomen veroorzaakt, maar ook de contralaterale en overige gebieden van het vasculaire stelsel moeten meenemen om te achterhalen welke factoren een rol spelen in plaque ontwikkeling en uiteindelijk in plaque destabilisatie.